

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЯВЛЕНИЙ НЕЛИНЕЙНОСТИ И УСТОЙЧИВОСТИ КАК ОСНОВА ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И ТРАНСКАПИЛЛЯРНОГО ОБМЕНА (МАССОПЕРЕНОСА)

Родионов Ю.Я., Шебеко В.И., Науменко А.А.

*Государственный медицинский университет, г.Витебск,
Государственный технологический университет, г.Витебск*

Ранее нами рассмотрены положения о том, что сосудистый эндотелий – это сенсор (датчик), воспринимающий пульсовые колебания кровотока, создаваемые сердцем. Подчёркивалось, что медико-биологическая наука непосредственно подошла к определению факторов, раскрывающих природу биологического предназначения сердца как создателя специального кардиального уровня интеграции животного организма, и эндотелия, как сенсора, воспринимающего пульсирующие биофизические сигналы, генерированные сердцем как биологическим насосом-осциллятором [1]. Сложно устроенная и не менее сложно управляемая сердечно-сосудистая система служит для транскапиллярного обмена – жизненно важного процесса, обеспечивающего существование всех клеток, органов, тканей и организма в целом. Транскапиллярный обмен осуществляется на уровне системы микроциркуляции (СМ). Несмотря на структурно-функциональную гетерогенность СМ [1], валовые процессы, происходящие на её уровне, характеризуются выраженной нелинейностью [2]. Это означает, что математически взаимосвязи между параметрами СМ описываются нелинейными функциями. Биофизические особенности взаимосвязей определённых параметров функционирования СМ характеризуются тем, что даже небольшие изменения одних из них могут вызвать значительные изменения других. Наряду с этим, управление сложными системами со многими степенями свободы возможно лишь при наличии у таких систем важнейшего свойства – устойчивости. Под устойчивостью системы следует понимать её способность восстанавливать с адекватной скоростью и качеством равновесное или близкое к нему состояние после прекращения действия какого-либо возмущения, отклоняющего параметры системы от базальных уровней, определяющих это равновесное состояние. Известно [3, 4], что факторы, вовлекаемые в регуляцию объема тканевой жидкости, образуют систему, элементы которой взаимодействуют между собой таким образом, что изменение одного

или нескольких из них вызывает противодействие остальных, направленное на удержание значений ее параметров на базальных уровнях. Это вполне очевидно, иначе столь сложная система микроциркуляции просто не могла бы достаточно долго решать свои физиологические задачи. Итак, можно представить, что существует некоторый исключительно устойчивый базальный массо-энергетический уровень транскапиллярного обмена, любое отклонение от которого переводит СМ в неустойчивое состояние и тем самым включает в действие факторы, стремящиеся нейтрализовать такое отклонение. С позиций устойчивости периодичность процесса обмена в СМ приобретает атрибутивный характер, оказываясь проявлением такого глубинного свойства системы микроциркуляции как устойчивость. Используя приемы и методы математического моделирования процессов и систем, попытаемся дать количественную оценку сказанному.

К настоящему времени выделена система факторов, определяющих регуляцию транскапиллярного обмена. Многие из них описаны и хорошо изучены. Принимая во внимание известные результаты [2,3], и, опираясь на ряд соображений из областей физики и физиологии, в данной работе сформирована группа факторов, позволяющая на наш взгляд в общих чертах описать систему микроциркуляции. Эти факторы представлены в табл. 1.

Для построения математической модели, связывающей введенные величины, важно убедиться, что группа этих величин является полной в том смысле, что объединяющая их функция существует. Доказательство существования такой функции можно получить, применяя анализ размерностей [5]. Основная его идея заключается в том, что, если группу исходных величин удастся свести к некоторой группе составленных специальным образом безразмерных комбинаций, то уравнение, связывающее исходные величины действительно существует. Такие комбинации представляют собой произведения или отношения введенных величин, составленные таким образом, что размерности этих величин сокращаются. Если, хотя бы одна из комбинаций, оказывается имеющей размерность, то уравнения связи исходных величин не существует. В этом случае состав группы исходных величин следует пересмотреть.

Таблица 1

**Факторы, определяющие обмен жидкости в системе
микроциркуляции**

N п/п	Наименование фактора	Обозначение	Размерность в системе единиц СИ	Формула Размерности
1	Проницаемость стенки капилляра	P	м/с	$L \theta^{-1}$
2	Разность давлений на концах капилл.	R	Н/м ²	D
3	Фильтрационное давление	F	Н/м ²	
4	Кэфф. трансапил- лярной фильтрации	K	м ³ /(м ² ·Па·с)	X L
5	Площадь поверхно- сти капилляра	S	м ²	L ²
6	Податливость стенки капилляра	λ	м ² /Н	X θ
7	Вязкость крови	η	кг/(м·с)	$M L^{-1} \theta^{-1}$
8	Плотность крови	ρ	кг/м ³	$M L^3$
9	Скорость изменения массы жидкости в интерстиции	L	кг/с	$M \theta^{-1}$
10	Отток крови из капилляра в венозную сеть	V	м ³ /с	$L^3 \theta^{-1}$
11	Частота сердечных сокращений	ω	с ⁻¹	θ^{-1}

Для построения таких комбинаций используется несколько методов. Нами применён метод Релея [5]. В его рамках анализ размерностей оперирует с так называемыми формулами размерностей, представляющими собой символическую запись размерностей величин в используемой системе единиц измерений, которая может и не совпадать со стандартными системами [5]. В данной работе система единиц в качестве основных содержит: единицу массы - килограмм (М), единицу длины - метр (L), единицу времени - секунду (θ), единицу давления - паскаль (D) и единицу искусственной величины X, имеющей размерность м·с/кг. Введем в качестве выходного параметра произведение трех величин $m = P \cdot S \cdot \rho$, имеющее размерность кг/с, которое будем рассматривать как функцию, а в качестве ее аргументов примем все остальные величины из табл. 1. Таким образом, $m = m [R, F, K, \lambda, \eta, L, V, \omega]$ (1). Оставаясь в рамках анализа размерностей, и в соответствии с

методом Релея, введем в (1) безразмерные показатели степеней a, b, c, d, e, f, g, h :

$$m = m [R^a, F^b, K^c, \lambda^d, \eta^e, L^f, V^g, \omega^h] \quad (2)$$

Запишем соотношение, связывающее размерности исходных величин, заменяя в (2) обозначения величин соответствующими формулами размерностей из табл. 2:

$$M\theta^{-1} = \varphi [D^a, D^b, (XL)^c, (X\theta)^d, (ML^{-1}\theta^{-1})^e, (M\theta^{-1})^f, (L^3\theta^{-1})^g, (\theta^{-1})^h]$$

Условие равенства размерностей левой и правой частей (10) требует выполнения следующих соотношений между этими показателями. Для размерности массы M : $1=e+f$; для размерности длины L : $0=c-e+3g$; для размерности времени θ : $-1=d-e-f-g-h$; для размерности X -фактора X : $0=c+d$; для размерности давления D :

$$0=a+b \quad (4)$$

Решим эту систему уравнений следующим образом. Из первого уравнения получим: $f=1-e$. Из второго: $e=c+3g$. Из четвертого: $d=-c$. Из третьего: $g=1+d-e-f-h$. Подставив в последнее соотношение выражения для величин f , e , и d , будем иметь: $g=-c-h$. Тогда, $e=-2c-3h$ и $f=1+2c+3h$. Из пятого уравнения системы (4): $a=-b$. Значения показателей a, b, d, e, f, g, h введем в (2):

$$m = m [R^{-b}, F^b, K^c, \lambda^{-c}, \eta^{-2c-3h}, L^{1+2c+3h}, V^{-c-h}, \omega^h].$$

Объединяя в последнем соотношении величины, имеющие одинаковые показатели степеней, перепишем его в такой форме:

$$m/L = m ([F/R]^b, [K \cdot L^2 / (\lambda \cdot \eta^2) \cdot V]^c, [L^3 \cdot \omega / (\eta^3 \cdot V)]^h) \quad (5)$$

В соотношении (5) все четыре комбинации оказались безразмерными. Следовательно, функция (1), в которую входят величины из табл. 2, определяющие процесс транкапиллярного обмена, существует. Дополнив принятые выше равенства $b=1$ и $c=1$ равенством $h=1$, объединим эти комбинации в таком виде:

$m/L = (F/R) \cdot [K \cdot L^2 / (\lambda \cdot \eta^2) \cdot V] + A \cdot [L^3 \cdot \omega / (\eta^3 \cdot V)]$, где A - некоторый безразмерный коэффициент, определяющий "вес" второго слагаемого в сумме, содержащейся в скобках. После умножения обеих частей (5) на L получим:

$$m = [F/(R \cdot V) \cdot [K \cdot L^3 / (\lambda \cdot \eta^2) \cdot V] + A \cdot [L^4 \cdot \omega / (\eta^3 \cdot V)]] \quad (6)$$

Примем во внимание то, что физический смысл имеют как положительные, так и отрицательные значения скорости потоков m и L . Причем отрицательное значение L соответствует поступлению жидкости в капилляр на веноулярном его конце, в то время как положительное значение L моделирует фильтрацию жидкости на артериолярном конце капилляра. Соответствующий знак приобретает и величина скорости трансмембранного потока m . Для того, чтобы модель отображала этот факт, введем в нее вместо величины L пропорциональную ей величину $(L-L_0)$, где L_0 - некоторое значение скорости потока жидкости в интерстиции, при котором не происходит трансмембранного обмена ни на

артериолярном, ни на веноулярном концах капилляра. Тогда используемая математическая модель примет вид:

$$m = F/(R \cdot V) \cdot [K \cdot (L - L_0)^3 / (\lambda \cdot \eta^2) + A \cdot (L - L_0)^4 \cdot \omega / (\eta^3 \cdot V)], \quad (7)$$

Модель (7) представлена двумя составляющими: одна из них не зависит от частоты сердечных сокращений, другая - зависит от данного фактора. При $L < L_0$ первое слагаемое моделирует транспорт жидкости из интерстиция в капилляр за счет того, что разность $(L - L_0) < 0$, причем L_0 определяется динамическим состоянием кровотока в капилляре. В то же время второе слагаемое в скобках и при $(L - L_0) < 0$ остается положительным, т.к. разность $(L - L_0)$ возводится в четвертую - четную степень. В этом случае второе слагаемое моделирует артериолярный отток из капилляра, который поддерживается, естественно, и сердечными сокращениями с частотой ω . При $L > L_0$ разность $(L - L_0) > 0$. Тогда первое слагаемое моделирует транкапиллярный массоперенос на артериолярном конце капилляра, а второе слагаемое, зависящее от частоты сердечных сокращений, моделирует влияние на этот процесс сокращений сердца с частотой ω . Модель (7) отражает работу регуляторных механизмов, действующих в на уровне СМ. Эта модель, выявляя высокую интенсивность влияния скорости изменения массы жидкости в интерстициальном пространстве L на величину транкапиллярного потока, в определенном смысле объясняет эффективность работы и лимфатической системы дренажа тканей. Она свидетельствует о том, что система лимфодренажа тканей способна эффективно функционировать уже при небольших значениях L , поскольку величина L входит в модель в кубе и четвертой степени. Учитывая, что вязкость крови в капилляре присутствует в модели во второй и третьей степени, и анализируя ее поведение *in vivo*, можно утверждать, что вязкость крови физиологически не может не использоваться в качестве эффективного параметра управления транкапиллярным обменом, находя, например, свое отражение в эффекте Фареуса-Линдквиста.

Изложенные соображения показывают, каким образом нелинейность взаимосвязи рассматриваемых здесь факторов, определяющих транкапиллярный обмен, связана с его эффективностью и с относительно низкими затратами энергии для поддержания «тонуса» СМ на необходимом уровне.

Проведем теперь с помощью модели (7) анализ состояний системы микроциркуляции, привлекая значения входящих в нее величин, представленных в таблице 2 и, используя графическое её изображение (рис.1). На этом рисунке по вертикальной оси отложены значения трансмембранного потока жидкости m в интерстициальное пространство: от нулевого значения и выше - из капилляра в интерстиций; ниже нулевого уровня - из интерстиция в веноулярный конец капилляра.

Таблица 2

Значения параметров процесса микроциркуляции

Наименование величины	Отношение F/R	Козфф. транс-капиллярной фильтрации, K	Поток жидкости в интерстиции, L	Податливость стенки капил., λ
Численное значение	1	10^{-6} мкм/(с·Па)	3 пг/с	10^{-6} мкм ² /Н
Наименование величины	Средняя вязкость крови, η Па·с	Отток крови в венозную сеть, V Мкм ³ /с	Плотность крови в капил., ρ пг/мкм ³	
Численное значение	0.5	3	1	

Примечания:

1. В качестве единицы массы в размерности величин в таблице 2 использована дольная единица пикограмм, равная 10^{-12} кг.
2. Значения L и V, приведенные в табл.2, увеличены в 1000 раз.

Проследим за динамикой транскапиллярного обмена. Зафиксируем значение вязкости на уровне 0,25 (размерности всех используемых величин представлены в табл.1) и проследим за динамикой кровотока при изменении скорости потока в интерстиции L в диапазоне ее значений, указанном на рис.1: $L=9...3$. Вначале, при высоких значениях скорости оттока жидкости из интерстиция (лимфодренаж), скорость фильтрации жидкости на артериолярном конце капилляра также высока. По мере падения L значения m приближаются к нулю, причем намного быстрее, чем изменяется величина L. В точке $L=L_0$ трансмембранный обмен отсутствует. Дальнейшее снижение скорости оттока жидкости из интерстиция в лимфатическую систему приводит к возникновению потока жидкости из интерстиция веноулярный конец капилляра.

Видимая на рис.1 количественная симметрия параметров потоков на обоих концах капилляра соответствует выводам, полученным авторами известных работ [3, 4], в которых утверждается о физической аналогии процессов фильтрации и дренажа жидкости через капиллярную мембрану. В рамках используемой модели лимфатический дренаж интерстиция именно потому оказывается высокоэффективным механизмом, инициирующим трансмембранный обмен на обоих концах капилляра, что существует нелинейная связь его скорости со скоростью этого обмена.

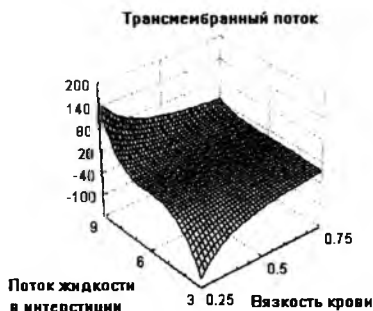


Рис.1. Поверхность значений трансмембранного потока жидкости m в интерстициальное пространство зависимости от вязкости крови η и значений потока жидкости в интерстиции L , соответствующая модели (7).

Анализируя топологические особенности поверхности (рис.1), обращает на себя внимание следующий факт. Пока значения вязкости крови относительно велики, даже значительные изменения скорости потока в интерстиции мало влияют на трансмембранный обмен в капилляре. По мере снижения вязкости крови интенсивность этого обмена становится все большей. Как хорошо видно из рис.1, поверхность значений скорости трансмембранного обмена по мере снижения вязкости крови все больше искривляется, отображая быстрый рост скорости этого обмена. В то же время положение нулевого уровня скорости трансмембранного обмена остается неизменным, что означает его независимость от вязкости. Из учета особенностей поверхности значений скорости трансмембранного обмена, можно заключить, что эффективность действия лимфатического дренажа на трансмембранный обмен определяется уровнем вязкости крови. Модель показывает, что только при сопряженном изменении вязкости и скорости лимфодренажа может быть установлен активный трансмембранный обмен. Без изменения вязкости крови в капиллярах он, если и возможен, то должен быть затруднен. Отсюда вытекает принципиальная необходимость существования эффекта Фареуса-Линдквиста, иначе сложность структуры системы микроциркуляции была бы несоизмерима с анатомо-физиологическими возможностями сердца животных и человека, как биологического насоса. Интерес в этой связи представляет поведение производной от скорости трансмембранного обмена по скорости изменения массы жидкости в интерстиции: dm/dL . Данная производная безразмерна, что дает основания интерпретировать ее как характеристику соотношения двух потоков: транкапиллярного потока и потока жидкости в межклеточном

пространстве - интерстиции. Аналитическое выражение этой производной получим, дифференцируя (7) по переменной L:

$$dm/dL = F/(R \cdot V) [3K \cdot (L-L_0)^2/(\lambda \cdot \eta^2) + 4A (L-L_0)^3 \omega/(\eta^3 V)] \quad (8)$$

Это соотношение позволяет получать величины dm/dL разных знаков, что соответствует двум случаям: 1) суммарный транскапиллярный поток направлен из капилляра в интерстиций $dm/dL > 0$; 2) суммарный транскапиллярный поток направлен из интерстиция в капилляр $dm/dL < 0$. Графическое отображение функции (8) представлено на рис. 2. Из него видно, что вязкость крови способна быть исключительно эффективным параметром управления состояния СМ.

Стремительный рост производной dm/dL (рис. 2) по мере удаления значений L от L_0 и при снижении вязкости η можно рассматривать как аргумент в пользу того, что состояние динамической системы, включающей капилляр и окружающее его интерстициальное пространство, при $L=L_0$ является состоянием неустойчивого равновесия. С позиций теории устойчивости любая система находится в равновесии в тех точках фазового пространства, в которых первая производная от ее потенциала по переменной состояния равна нулю. Применительно к рассматриваемой системе в качестве такого потенциала естественно принять транскапиллярный поток в интерстиций m , а в качестве параметра управления - поток массы в интерстиции L. Из рис. 1 хорошо видно, что касательная к поверхности оказывается параллельной фазовой плоскости $\eta\theta L$ вдоль прямой на поверхности $m=m(L, \eta)$, являющейся геометрическим местом точек перегиба образующей этой поверхности параболы, которая по мере перемещения вдоль этой прямой выпрямляется в прямую, параллельную фазовой плоскости ηL .

Следовательно, устойчивого состояния равновесия рассматриваемой системы не существует. Характер выхода из этого состояния после потери равновесия можно представить как некоторый скачок в изменении состояния системы «капилляр-интерстиций». Поведение производной dm/dL (рис.2) подтверждает это. Теоретически мы пришли к заключению, что процессы, происходящие на уровне системы транскапиллярного обмена, именно скачком выводятся из равновесия, благодаря пульсирующим воздействиям сердечного выброса на этот обмен [2]. При этом возникает состояние, которое качественно можно описать в терминах *теории катастроф*. Если представить, что W – проницаемость стенки капилляра, q – поверхностная плотность этой стенки, P - градиент давления, v - скорость движения пульсовой волны, η - динамическая вязкость стенки капилляра, λ - упругая податливость стенки капилляра, U - объем капилляра, μ - динамическая вязкость крови, ρ - плотность крови, то получим функцию

$$W=f(q, P, v, \eta, \lambda, \mu, \rho, U,) \quad (9).$$

**Соотношение величин трансмембранного
и интерстициального потоков**

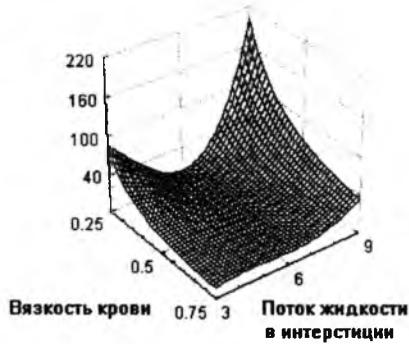


Рис.2. Поверхность значений производной dm/dL как меры соотношения трансмембранного и интерстициального потоков в зависимости от интенсивности дренажа L и вязкости крови η .

Эта функция может быть аппроксимирована следующей моделью:

$$W = At^2 P / qvRU + At^4 Pw^2 / qvRU \quad (10),$$

где R - критерий Рейнольдса, t - время релаксации вязко-упругой стенки капилляра, A - безразмерный согласующий коэффициент. Из уравнения 10 следует, что величина W обусловлена двумя составляющими. Первая - не зависит от частоты сердечных сокращений. Вторая - зависит от частоты ритма сердца и пульсаций кровотока, и может быть интерпретирована как факт наличия в капиллярном кровотоке пульсирующей составляющей. Эта модель находится в полном качественном соответствии с системой практических и теоретических представлений о процессах, происходящих в капилляре, а также она позволяет взглянуть на эти процессы с позиций теорий устойчивости и катастроф.

Достаточно переписать (10) в виде $W = at^4 + bt^2$, как мы получаем возможность видеть так называемую катастрофу сборки [2], т.е. поверхность с особенностью, в которой состояние системы может изменяться только скачком. Иными словами, сердечный выброс должен изменять состояние капилляра, выводя его из равновесия. При этом должны возникать резкие изменения параметров, определяющих интенсивность транкапиллярного обмена. То есть, оптимальной функцией, описывающей рефлекторную и гуморальную реакцию организма на уровне транкапиллярного обмена, оказывается функция, близкая к релейному типу, что хорошо согласуется с результатами теоретических исследований, проведенными нами ранее. Подчеркнём, что пульсовая компо-

нента в кровотоке на уровне СМ практически никогда не исчезает полностью, а лишь уменьшается до уровня аппаратного разрешения.

Таким образом, эффекты, обусловленные нелинейностью системы микроциркуляции и переходами от устойчивого её состояния к неустойчивому и обратно, играют ключевую роль в её функционировании. Они естественным образом объясняют известные явления в капиллярах, и, по крайней мере частично, раскрывают механизм участия системы лимфодренажа в процессе транскапиллярного обмена (массопереноса).

Работа частично поддержана Белорусским Фондом фундаментальных исследований, договор №Б98-386.

Литература

1. Родионов Ю.Я., Шебеко В.И. Эндотелий как сенсор (датчик), воспринимающий пульсовые колебания кровотока, создаваемые сердцем // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования. Витебск – 2000.- С. 27-32.
2. Науменко А.А., Родионов Ю.Я., Шебеко В.И., Яхновец А.А. Нетрадиционные представления о волновом характере механизмов транскапиллярного массопереноса с позиции теории бегущих волн линейной плотности // Вопросы экспериментальной биологии и медицины (Сборник научных трудов).- Витебск-1999.- С. 35-39.
3. Каро К. и др. Механика кровообращения. М.: Мир. – 1981. –С.624.
4. Джонсон П. Периферическое кровообращение. М.: Медицина. – 1982.- С. 440.
5. Сена Л.А. Единицы физических величин и их размерности. М.: Наука. – 1988. – С.432.
6. Родионов Ю.Я., Чиков В.П. К теории транскапиллярного (трансмембранного) обмена. М. // Известия АМН СССР.-1978, N2. - С.230-238.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АННЕКСИНА II И МОНООКСИДА АЗОТА В РЕГУЛЯЦИИ СОСУДИСТОГО ТОНУСА

Сагач В.Ф., Дмитриева А.В.

Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, г. Киев

Аннексины (Ан) являются членами уникального семейства ассоциированных с мембраной белков, связывающихся с кальцием и мембранными фосфолипидами, которые обнаружены в различных тканях